Münster 1935 No 23 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Glykogenbildung durch Xylose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Manfred Bredtmann
aus Münster / Westf.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K l i n g e

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. F r e u n d

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0057

Glykogenbildung durch Xylose.

Die Frage nach der Verwertbarkeit der Pentosen im gesunden Organismus ist deshalb bedeutungsvoll, weil die Polymerisationsprodukte der Pentosen, die Pentosane, in der menschlichen Nahrung enthalten und auch zum Aufbau der Körpersubstanzen, der Nukleoproteide in Form der Ribose, unentbehrlich sind. Besonders wichtig wäre es natürlich, wenn Pentosen auch vom diabetischen Organismus als Ersatzkohlenhydrate verwandt werden könnten. Untersuchungen über den Pentosestoffwechsel liegen im Schrifttum in großer Menge vor. Es ist trotzdem bis heute nicht entschieden, ob die Pentosen im Organismus in Glykogen umgewandelt werden können.

Salkowski[1]) hat sehr seltene Fälle von idiopathischer Pentosurie beschrieben, in denen Pentosen unabhängig von der Nahrungszufuhr, sogar im Hunger, ausgeschieden werden. Volle Uebereinstimmung besteht darin, daß die Pentosane der Nahrung von Mensch und Tier nur z. T. verwertet werden. Bei der Verfütterung größerer Gaben von Pentosanen und Pentosen werden sie in wechselnder Menge im Harn ausgeschieden.

Die Tatsache, daß gewisse Mengen Pentose im Körper verbrannt werden, sagt nichts über den Mechanismus der Oxydation aus. Die Frage der Umwandlung der Pentosen in Dextrosen ist erörtert worden und dahin beantwortet, daß eine solche Umwandlung nicht statt hat. Rein theoretisch ist ein Uebergang der Pentosen in Hexosen denkbar, haben doch Fischler und Böttner[2]) bei der Destillation der Pentosen in alkalischem Milieu Glykolaldehyd und Methylglyoxal erhalten. Beide Verbindungen sind gute Glykogenbildner. Das Methylglyoxal wird leicht unter Aufnahme von Wasser in Milchsäure umgewandelt, die alsdann zu Kohlenhydrat resynthetisiert

[1]) Salkowski u. Jastrowitz: Zbl. f. med. Wiss. 337, 1892.
[2]) Fischler u. Böttner: Hoppe-Seylers Zeitschr. 177, 264, 1928.

wird. Die Versuche Fischler's betreffen nur die Umwandlung der Pentosen durch chemische Einflüsse. Sie können nicht für eine Erklärung des biologischen Abbaumechanismus bei Mensch und Tier verwertet werden, weil alle Stoffwechselvorgänge Fermentleistungen sind, die streng spezifisch verlaufen. Es sei hier daran erinnert, daß jedes Bakterium Glukose in gänzlich anderer Weise spaltet, sodaß man aus den Spaltungsprodukten auf die Bakterienart schließen kann. Die Spaltungsvorgänge von Bakterien sind aber vollkommen verschieden von denen im tierischen Organismus. Wie man also Bakterienversuche nicht zur Deutung der Stoffwechselvorgänge beim Tier heranziehen kann, so gilt das Gleiche von den rein chemischen Umwandlungen von Nährstoffen. Bislang sind im Stoffwechsel keine Spaltungsprodukte der Pentosen nachgewiesen worden, die als Glykogenbildner infrage kommen.

Haarmann und Stratmann[3]) untersuchten den Abbau von Xylose durch überlebendes Gewebe und stellten fest, daß Xylose im Gewebe abgebaut wird, ohne daß Milchsäure gebildet wird. Die Fähigkeit, die Xylose abzubauen, kommt sämtlichen untersuchten Organen, Skelettmuskel, Herz, Niere und Hirn zu.

Im Schrifttum sind eine ganze Reihe von Versuchen beschrieben worden, die eine Glykogenvermehrung in der Leber nach Pentosezufuhr dartun sollen. Doch ist diese Frage nicht einheitlich in positivem Sinne beantwortet, sondern es stehen dem die Ergebnisse verschiedener Autoren entgegen. Cremer[4]) stellte Versuche bei Kaninchen und Hühnern an und fand, daß nach Pentosegaben eine Leberglykogenbildung eintritt. Zu dem gleichen Ergebnis führten Untersuchungen von Salkowski[5]), der beim Kaninchen nach Arabinosefütterung eine Glykogenvermehrung nachweisen konnte. Nitzesku und Benetato[6]) glauben ebenfalls nach Pentosegaben einen Glykogenansatz festgestellt zu haben. Im Gegensatz hierzu stehen Arbeiten von Neuberg und Wohlgemuth[7]), die nach Verfütterung von d-Arabinose und der Racemform keine Glykogenbildung in der Leber beim Kaninchen erzielten. Dagegen machten sie die überraschende Feststellung, daß die eingeführte Racemform in ihre aktiven Komponenten zerlegt wird. In einer zusammen-

[3]) Haarmann u. Stratmann: Biochem. Z. 256, 371, 1932.
[4]) Cremer: Zeitschr. f. Biol. 29, 482, 1882.
[5]) Salkowski: Zeitschr. f. Physiol. Chem. 32, 393, 1901.
[6]) Nitzesku u. Benetato: C. r. d. Séance d. l. Société d. Biol. 102, 175, 1929.
[7]) Neuberg u. Wohlgemuth: Zeitschr. f. physiol. Chem. 35, 41, 1902.

fassenden Arbeit hält Pflüger[8]) den Beweis für die Leberglykogenbildung nach Pentosefütterung nicht für erbracht.

Trotzdem die Frage der Pentoseverwertung von den verschiedenen Autoren in widersprechender Weise beantwortet worden ist, erfuhr sie in der Vergangenheit lange keine Beachtung. Wichtige theoretische und praktische Erwägungen gaben in letzter Zeit Anlaß, dieses Problem erneut anzugehen. Die Untersuchungen, die E. Grafe[9]) mit der l-Xylose vornahm, seien im Nachfolgenden kurz wiedergegeben. Sie gingen zunächst in der Richtung, festzustellen, wieviel von den verabfolgten Mengen, 30—50 g pro die, im Harn wiedererscheinen, mit dem Ergebnis von 20—60 % bei Mensch und Hund. Die Diurese war deutlich gesteigert. Die nichtausgeschiedene Pentose führte, wie kurz- und langfristige Respirationsversuche ergaben, zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und zu einer Einsparung des Eiweiß. Eine Glykogenbildung in der Leber beim Hungertier konnte mit Pflügers Methode nicht festgestellt werden. Auch der diabetische Organismus von Mensch und Hund vermag nach Grafe[10]) Pentosen in gleichem Umfange zu verwerten, wie der normale.

Ein Schüler E. Grafe's, H. Magendantz[11]), untersuchte ebenfalls beim Hund das Verhalten des Leberglykogens nach Xylosezufuhr. Er verabfolgte den über eine längere Zeit hungernden Tieren mehrere Tage hintereinander mittels einer Schlundsonde in Wasser gelöste 20—25 g Xylose, insgesamt 120—140 g. Unmittelbar nach der Tötung wurde das Leberglykogen nach der Methode von Pflüger bestimmt. In drei Versuchen lagen die Glykogenwerte unter 0,5 % und daraus schloß der Autor, daß Xylose nicht zur Leberglykogenbildung führt. Dem Einwand, daß bei dem sehr lange dauernden Hungerzustand die Xylosegaben schnellstens umgewandelt würden, glaubte der Autor dadurch zu begegnen, daß er die Tiere 2—3 Std. nach der letzten Fütterung tötete, deutete jedoch auch an, daß dadurch eine evenuelle Fehlerquelle vielleicht nicht vollständig beseitigt sei.

O. Fürth und P. Engel[12]) stellten systematische Untersuchungen über die Beeinflussung des Kohlenhydratgehalts der Leber nach Pentosefütterung bei Ratten an. Um die Rattenleber

---

[8]) Pflüger: Das Glykogen, 230, 1905.
[9]) E. Grafe: Klin. Wo. 11. J., Nr. 42, 1932.
[10]) E. Grafe: Klin. Wo. Nr. 42, 1932.
[11]) H. Magendantz: Biochem. Z. 254, 170, 1932.
[12]) O. Fürth u. P. Engel: Biochem. Z. 237—238, 159, 1931.

glykogenfrei zu machen, ließ man die Tiere zunächst drei Tage hungern, wodurch der Gesamtkohlenhydratgehalt im Mittel auf 0,210—0,215 % gebracht wurde. Es galt nun eine Fütterungsgrundlage zu finden, und es ergab sich, daß reine Speckfütterung im allgemeinen den Gesamtkohlenhydratgehalt auf einem niederen Niveau (0,475 %) hält, indem wohl das Glyzerin als Zuckerbildner im Fett zu einer Steigerung nicht ausreicht. Ausführliche Versuche hierüber wurden von Fürth und Mayer[13]) unternommen. Da nach den Erfahrungen verschiedener Laboratorien der Gesamtkohlenhydratgehalt der frischen Leber ihren Glykogengehalt nur um weniges übertrifft, wurde zu den Reihenuntersuchungen die Bestimmung der Gesamtkohlenhydrate nach Dische-Popper vorgenommen, bei jeder Leber außerdem noch das Glykogen nach Popper-Wozareck[14]) ermittelt.

Als Pentosen benutzten Fürth und Engel[12]) Kirschgummi, welches bei der Hydrolyse Arabinose, aber keine Hexose liefert. In fünf Versuchsreihen wurden je $^3/_4$ Speck und $^1/_4$ Kirschgummi gegeben. In den drei ersten lagen die Mittelwerte der Kohlenhydratspeicherung in der Rattenleber über 1 % und zwar 1,146, 1,090, 1,105 % und sind somit gegenüber reiner Speckfütterung als Steigerung positiv zu werten. Zwei weitere Versuche mit dem Analysenergebnis von 0,555, 0,686 % sind als ein Versagen des Kirschgummis im Sinne einer Glykogenspeicherung anzusehen.

Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, daß wahrscheinlich die Steigerung des Leberglykogens nach Verfütterung von Pentosen als Glykogenablagerung anzusprechen ist, was die Annahme berechtige, daß der Organismus befähigt sei, aus Pentosekomplexen über die Glykogenbildung Hexosekomplexe aufzubauen.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Verwertbarkeit der Pentosen erneut untersucht werden. Als Ersatznahrung für den Diabetiker kommt unter den Pentosen nur Xylose infrage, weil alle übrigen Pentosen schwer zugänglich sind. Die Xylose ist sehr leicht aus Holz zu erhalten und zeichnet sich durch einen angenehmen, süßen Geschmack aus. Die verwandte Glukose stand uns durch Herrn Prof. Bergius zur Verfügung.

---

[13]) Fürth u. Mayer: Pflügers Archiv 230, 4. H. 475, 1932.
[14]) Popper-Wozareck: Wiener klin. Wo. 48, 1930.

Experimenteller Teil.

Die Versuchstechnik lehnte sich an die von Fürth und Engel[15]) an. Die Leber wurde durch zweitägiges Hungern praktisch glykogenfrei gemacht. Fürth und Engel geben als Mittelwerte 0,20—0,29 % Gesamtkohlenhydratgehalt der Leber beim Hungertier an und bei reiner Speckfütterung 0,47—0,99 %. Werte über 1 % wurden nie beobachtet. Die Versuche wurden in der gleichen Anordnung wiederholt. Aus Tabelle 1 geht hervor, daß eine gute Uebereinstimmung im Versuchsergebnis besteht. Es sei hier hervorgehoben, daß bei diesen Versuchen das Glykogen als solches bestimmt wurde und nicht die Gesamtkohlenhydrate. Die Glykogenwerte sind dementsprechend niedriger als bei Fürth und Engel. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der Darreichung von Speck getötet, der noch nicht vollkommen verzehrt war.

Tabelle 1.

Ratte	Körpergew. in g	Vorbehandlung	Lebergew. in g	Glykogen als Glukose in %
1	130	Hunger 48 Stunden	5,0	0,150
2	140	Speckfütterung 20 g	8,0	0,320
3	110	„ 12 g	5,5	0,064
4	130	„ 10 g	4,0	0,465

Nachdem sich gezeigt hatte, daß nach reiner Speckfütterung die Glykogenwerte der Leber nicht über 0,5 % hinausgehen, galt es zunächst die Xylosemenge aufzufinden, die die Tiere ohne Auftreten von Diarrhoen zu sich nehmen konnten. Der gemahlene Speck wurde mit Xylose vermengt den Tieren vorgesetzt, nachdem diese 48 Std. gehungert hatten. Bei einem Mischungsverhältnis von 10 g Speck und 10 g Xylose, sowie 10 g Speck und 5 g Xylose traten Durchfälle auf, an denen die Tiere z. T. eingingen. Eine Glykogenvermehrung in der Leber wurde in diesen Fällen nicht gefunden. Bei einem Mischungsverhältnis von 10 g Speck und 3 g Xylose traten keine diarrhoischen Entleerungen auf. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 2 und 3

[15]) Fürth u. Engel: l. c.

zusammengestellt. In Tabelle 2 wurde das Glykogen direkt bestimmt (nach Pflüger). In Tabelle 3 wurde die Leber in gleiche Teile geteilt und der eine wieder auf Glykogen, der andere auf Gesamtkohlenhydrate nach der bekannten Methode von Lesser nach Hydrolyse in 2,2%iger Salzsäure verarbeitet.

Tabelle 2.

Ratte	Körpergew. in g	Fütterung in g		Lebergew. in g	Glykogen als Glukose in %
		Speck	Xylose		
1	120	10	3	5,0	1,420
2	120	10	3	4,5	2,360
3	00	10	3	3,0	1,160
4	90	10	3	4,0	3,180
5	130	5	3	5,0	1,561

Tabelle 3.

Ratte	Körper-gewicht in g	Fütterung in g		Leber-gewicht in g	Glykogen als Glukose in %	Gesamt-glukose in %
		Speck	Xylose			
6	120	10	3	2,0	3,730	3,840
7	90	10	3	2,0	1,780	3,700
8	80	10	3	1,5	2,410	3,140
9	80	10	3	1,0	Spuren	2,385
10	80	10	3	1,0	3,660	4,250
11	100	10	3	2,0	3,116	3,330
12	120	10	3	2,0	1,172	1,618
13	120	10	3	2,0	2,068	2,890

Die Glykogenwerte betrugen als Durchschnitt von 12 Versuchen 2,301 %, der Durchschnittswert der Gesamtkohlenhydrate aus Versuch 6—13 ergab 3,144 %. Die Glykogenwerte schwanken zwischen 1,160 und 3,730 %. Sie sind in allen Fällen als positiv zu werten, da die Zahlen für reine Speckfütterung unter 0,5 % liegen. Das Gleiche gilt für die Gesamtkohlenhydratwerte die bei Fürth und Engel nach Speckfütterung nie

über 1 % hinausgehen. Der von uns beobachtete Minimalwert für Gesamtkohlenhydrate beträgt 1,681 %, der Maximalwert 4,25 %, alle anderen Werte liegen über 2 %.

Der Vergleich der Gesamtkohlenhydrat- und Glykogenwerte weist zugunsten der ersteren ein Plus von durchschnittlich 34 % auf. In Versuch 6, 10 und 11 besteht eine weitgehende Uebereinstimmung. Die Differenzen sind in unseren Versuchen größer als bei F ü r t h und E n g e l, was vielleicht auf eine schnellere Verarbeitung der Leber auf Glykogen durch F ü r t h und Mitarbeiter zurückzuführen ist. Der Glykogengehalt der Leber nimmt bekanntlich nach dem Tode des Tieres schnell ab, indem aus dem Glykogen Glukose gebildet wird. Die Gesamtkohlenhydratwerte geben deswegen die Verhältnisse deutlicher und genauer wieder. Die Glykogenwerte sind also immer Minimalwerte.

Durch unsere Versuche ist der Nachweis erbracht worden, daß verfütterte Xylose in Glykogen umgewandelt wird. Ueber den Mechanismus geben die Versuche keine Auskunft. Aus Pentose kann nur dann Hexose gebildet werden, wenn das Pentosemolekül in einfachere Bausteine zerlegt wird, die dann zur Hexose aufgebaut werden. Milchsäure kommt als Spaltungsprodukt nicht infrage, da nach H a a r m a n n und S t r a t m a n n[16]) Xylose in überlebendem Gewebe keine Milchsäure entstehen läßt. Rein theoretisch sind als Spaltungsprodukte der Xylose eine Reihe von Verbindungen denkbar, die hier aber im Einzelnen nicht erörtert werden sollen. So könnte z. B. die Xylose in Glykolaldehyd und Glyzerinaldehyd oder aber in Glyoxal und Glyzerin zerfallen. Glykolaldehyd, Glyzerinaldehyd und Glyzerin sind als Glykogenbildner bekannt.

Um einen Vergleich über die Glykogenwerte der Leber nach Fütterung mit verschiedenen anderen Kohlenhydraten zu bekommen, wurden in der gleichen Anordnung drei Versuchsreihen mit Glukose und mit den in der Diabetesbehandlung verwandten Ersatzkohlenhydraten, dem Sionon (Sorbit = sechswertiger Alkohol) und der Salabrose (ein bei der Karamelisierung entstehender Röstzucker) angestellt. Die Verwendung von Karamel ist bekanntlich von G r a f e in die Diabetesbehandlung eingeführt worden. Die Glukoseversuche stellen zugleich eine Kontrolle der anderen Versuchsanordnungen dar.

---

[16]) Haarmann u. Stratmann: l. c.

Tabelle 4.

Ratte	Körpergew. in g	Fütterung in g		Lebergew. in g	Glykogen als Glukose in %
		Speck	Glukose		
1	150	10	3	3,5	1,100
2	120	10	3	6 5	1,130
3	120	10	3	5,5	3,510
4	120	10	3	5,5	2,450

Die Tabelle 4 zeigt, daß die Ergebnisse zwischen 1,10 und 3,51 % Glykogen in der Leber schwanken.

Ueber die Glykogenbildung aus Salabrose berichtet K a u f m a n n [17]). Seine positiven histologischen Befunde sind bisher nicht durch quantitative Glykogenbestimmungen nachgeprüft worden, weswegen T h a n n h a u s e r [18]) die Glykogenbildung aus Salabrose noch nicht für erwiesen hält.

Tabelle 5.

Ratte	Körpergew. in g	Fütterung in g		Lebergew. in g	Glykogen als Glukose in %
		Speck	Salabrose		
1	85	10	3	3,5	3,170
2	85	10	3	4,0	1,668
3	130	10	3	4,0	0,685
4	110	10	3	4,5	Spuren
5	130	10	3	5,0	Spuren

Die Tabelle 5 zeigt, daß im Grundsatz die Salabrose ein Glykogenbildner ist. Wieweit die beiden negativen Versuche auf ungenügende Resorption infolge der häufig auftretenden Durchfälle zurückzuführen sind, ist nicht zu entscheiden.

---

[17]) Kaufmann: Z. f. d. ges. exp. Md. Bd. 60, S. 116, 1928.
[18]) Thannhauser: Lehrbuch d. Stoffwechsels, München (Bergmann) 411, 1929.

Die Glykogenvermehrung durch Sionon ist von Thannhauser und K. H. Meyer[19]) am Hund nachgewiesen worden.

Tabelle 6.

Ratte	Körpergew. in g	Fütterung in g		Lebergew. in g	Glykogen als Glukose in %
		Speck	Sionon		
1	130	10	3	5,0	1,033
2	145	10	3	5,5	3,130
3	110	10	3	5,5	2,980
4	90	10	3	3,5	1,196
5	100	10	3	4,0	1,262

Die Ergebnisse der Tabelle 6 zeigen eine deutliche Glykogenbildung die etwa der durch Xylose und Glukose entspricht.

[19]) Thannhauser u. K. H. Meyer: Münch. med. Wo. 1929 I 356.

Zusammenfassung.

1. Bei Ratten unter Speckfütterung nach vorangegangenem Hungern ist das Leberglykogen geringer als 0,5 %.

2. Durch Zugabe von 3 g Xylose steigt der Glykogengehalt auf durchschnittlich 2,310 %, der Gesamtkohlenhydratgehalt auf durchschnittlich 3,144 %.

3. Die Zufütterung von Glukose und Sionon führt zu einer ähnlichen Glykogenvermehrung wie Xylose, während Salabrose nur in einzelnen Fällen sicheren Glykogenansatz macht.

Lebenslauf.

Geboren bin ich am 18. Juni 1907 in Düsseldorf. Einige Monate später wurde mein Vater als Direktor an das Realgymnasium in Wanne versetzt. Im Jahr 1912 kam ich mit meinen Eltern nach Coblenz anläßlich der Ernennung meines Vaters zum Direktor des dortigen Realgymnasiums. Hier trat ich Ostern 1913 in die Vorschule ein. Als mein Vater im August 1914 zum Provinzialschulrat in Münster ernannt wurde, besuchte ich hier weiter die Volksschule und kam Ostern 1917 auf die Sexta des Städt. Realgymnasiums, an dem ich Ostern 1926 die Reifeprüfung ablegte.

Das medizinische Studium begann ich im Sommersemester 1926 in Marburg, setzte nach bestandenem Physikum im Sommersemester 1930 mein Studium in Münster fort und bestand am 20. Februar 1934 das medizinische Staatsexamen.

Manfred Bredtmann.